

## 최근 진화하는 마렉병의 원인 분석

장형관<sup>†</sup> · 박영명 · 차세연 · 박종범  
전북대학교 수의과대학 전염병학·조류질병학연구소

### Evolving Problem Analyses of Recent Marek's Disease

H. K. Jang<sup>†</sup>, Y. M. Park, S. Y. Cha and J. B. Park

Department of Infectious Diseases and Avian Diseases, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University,  
664-14 Duckjin-Dong, Duckjin-Ku, Jeonju 561-756, Korea

**ABSTRACT** Marek's disease (MD) is a highly contagious lymphoproliferative disease of poultry caused by the oncogenic herpesvirus designated Marek's disease virus (MDV). MD has a worldwide distribution and is thought to cause an annual loss over US\$ one billion to the poultry industry. Originally described as a paralytic disease, today MD is mostly manifested as an acute disease with tumors in multiple visceral organs. MD is controlled essentially by the widespread use of live vaccines administered either *in ovo* into 18-day-old embryos or into chicks immediately after they hatch. In spite of the success of the vaccines in reducing the losses from the disease in the last 30 years, MDV strains have shown continuous evolution in virulence acquiring the ability to overcome the immune responses induced by the vaccines. During this period, different generations of MD vaccines have been introduced to protect birds from the increasingly virulent MDV strains. However, the virus will be countered each new vaccine strategy with ever more virulent strains. In spite of this concern, currently field problem from MD is likely to be controlled by strategy of using bivalent vaccine. But, potential risk factors for outbreak of MD are still remained in this condition. The major factors can be thought that improper handling and incorrect administration of the vaccine, infection prior to establishment of immunity, suppression of immune system by environmental stress and outbreaks of more virulent MDV strain by using vaccine and genetic resistance of host.

(Key words : Marek's disease, Marek's disease virus, herpesvirus, vaccine, virulence, evolution)

## 서 론

최초 마렉병 바이러스(Marek's disease virus; MDV)는 헝가리 과학자 József Marek (Fig. 1)에 의해 4마리의 수탉에서 발생한 신경마비증후군(polyneuritis syndrome)의 원인체로 보고되었다(Marek, 1907). 고전적인 마렉병(Marek's disease; MD)의 특징적인 증상으로는 신경에 림프구가 침입하면서 나타나는 다발성 신경염과 마비 증상을 들 수 있다. MDV의 최초 발견 이래 미국에서 생산된 육계에서 불량 판정을 증가시키는 원인으로 양계 산업의 문제로 대두되는 1960년대까지는 병원성에 뚜렷한 증가가 나타나지 않았다(Witter and Schat, 2003). 50여년 동안 MDV의 뚜렷한 병원성 증가가 나타나지 않다가 1960년대를 기점으로 병원성 증가에 의한

피해를 유발하게 된 주된 원인은 사육 밀도의 변화에서 그 원인을 찾아 볼 수 있다. 1960년대 이전의 사육 형태는 넓은 사육 면적에 적은 수의 개체만을 사육하는 등 사육 밀도가 매우 낮은 상태로서 산업의 형태를 갖추지 못하였다. 그 이후, 1960년대를 기점으로 생산 비용 절감을 위한 대량 생산이 가능하게끔 사육 밀도가 매우 높은 산업 형태로 양계 형태가 변화되었다(Nair, 2005). 즉, 1960년대 이전에는 MDV의 자연숙주인 닭의 사육 밀도가 낮아 수평 전파가 효과적으로 이루어지지 않았으며, 수평 전파를 통해 기회적으로 감염이 이루어지더라도 병원성이 강해 숙주가 폐사하는 경우, 수평 전파를 통해 바이러스의 감염·증식이 지속되지 못했기 때문에 바이러스는 생존을 위해서 숙주와 평형 상태를 유지해야만 하였다. 그러나 1960년대 이후부터는 사육 밀도

<sup>†</sup> To whom correspondence should be addressed : hkjang@chonbuk.ac.kr

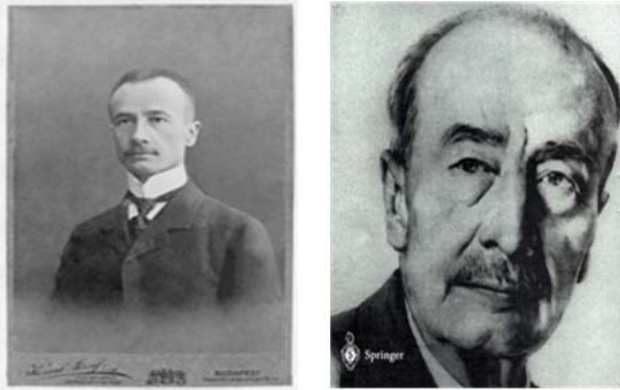


Fig. 1. József Marek (1868-1952).

가 높아지면서 바이러스 감염에 표적이 되는 자연 숙주가 수적으로 증가하였고, 이는 숙주의 개체수가 바이러스 생존을 제한하는 요인으로 작용하지 못하게 되어 산업화 이전까지 유지되었던 숙주와 바이러스 병원성과의 평형 상태에서 벗어날 수 있게 하는 환경이 조성되었다. 다시 말해, 양계 산업의 급격한 성장이 MDV 병원성 증가의 직접적인 원인으로 작용한 것이다. 이러한 성장은 종란의 대량 부화 기술 개발, 산란계의 연중 산란을 위한 인위적인 점등 관리 체계 도입, 그리고 *Salmonella serovar Gallinarum-Pullorum biovar Pullorum* 감염증의 제어 체계 등을 비롯한 다양한 기술적인 진보를 통해서 양계 산물의 급격한 증가가 가능하게 되었다 (Morrow and Fehler, 2004). 양계 산업의 양적인 팽창은 바이러스와 숙주의 관계에서 보았을 때 2가지 중요한 의미를 갖는다. 첫 번째로는 육종 기술의 발달로 인해 산업적으로 생산성이 높은 유전형만이 선택되어 사육됨으로써 산업적 측면에서의 가금류는 유전적인 다양성이 감소될 수밖에 없는 점이고, 두 번째로는 전술한 바와 같이 사육 밀도 증가도 대표적인 환경 변화로 인한 병원체의 생존 및 변이에 유리한 환경을 제공하고 있다는 점이다. 이러한 요인들은 병원성이 증가된 새로운 바이러스 출현에 유리한 조건으로 작용하여 병원성 증가가 확인된 이후 MDV의 지속적인 병원성 증가를 조장한 원인이 되었다.

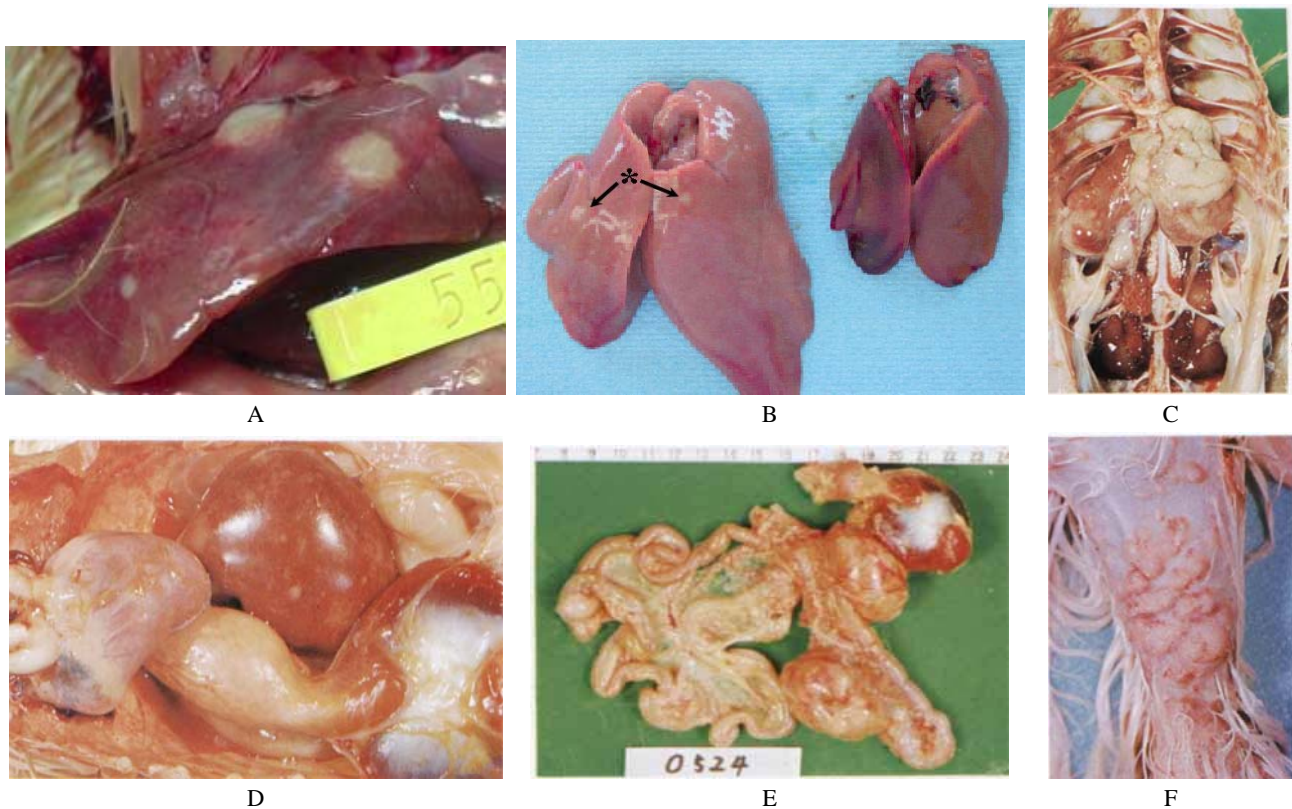
### MD 백신 전략과 병원성 증가

MDV 병원성 증가에 따른 임상 증상 발현 양상의 변화는 처음 50년 동안에는 날개와 다리에 마비가 나타나는 전형적인 고전형 MD의 임상 증상을 주로 나타내다가 (Fig. 2), 병원성 증가로 인한 피해가 급격하게 증가된 1960년대 이후는



Fig. 2. Clinical signs of classical MD. A, Leg paralysis on layer pullets; B, Chicken showing bilateral paralytic symptoms of classical MD.

림프종을 형성하는 형태로 변화되었다. 1960년대에 병원성의 증가가 처음 확인된 이후 백신을 사용하여 효과적으로 MD 발생이 제어되고 있는 지금까지 지속적으로 MDV의 병원성은 증가하는 방향으로 변이가 진행되고 있지만, 그 양상에는 확연한 차이를 보이고 있다. 최초 병원성이 증가된 바이러스 출현에 소요된 시간이 50여년인 것에 비하여 현재는 약 10년을 주기로 병원성에 변화가 확인되는 것으로 볼 때 그 주기가 매우 짧아졌다는 것을 알 수 있다. 가까운 미래에 병원성이 증가된 MDV 출현에 따른 기존의 제어 대책들에 한계성이 나타나게 될 것으로 예상되며, 이에 따라 새로운 MD 제어 전략 마련이 시급하다고 할 수 있다. 고전형 MDV와 병원성이 증가된 변이주를 비교할 때 나타나는 특징적인 차이점은 병원성 증가에 따른 폐사가 급격하게 증가했으며, 임상 증상으로는 주로  $CD4^+$  T cell 림프종이 형성된다는 점이다. MDV 변이주에 의해 발생하는 림프종의 결과로 급격히 폐사가 증가함을 근거로 병원성이 증가된 MDV에 의해 유발되는 임상 증상을 ‘고전형 MD’와 구분하기 위하여 ‘급성 MD’라 지칭하게 되었다 (Fig. 3). 급성 MD의 특징적인 임상 증상은 6~16주령의 산란계 및 종계에 종양을 유발하며, 유발된 종양에 의해 약 60% 정도에 육박하는 폐사율을 보인다. 반면에 상대적으로 5~9주 정도로 비교적 짧은 사육 기간을 통해 출하되는 육계의 경우는 급성 MD에 의해 유발되는 경제적인 손실이 큰 비중을 차지하지는 않았다. 이러한 이유로 사육 기간이 비교적 긴 산란계 및 종계에 비해 육계에서 MDV 병원체 제어에 대한 관심과 대처는 상대적으로 미흡할 수밖에 없었다. 이후 미국에서 가금육에 대한 정밀 조사를 실시하면서 내장과 피부에 발생한 종양에 의한 가금육 불량 판정이 1967년도 한 해 동안 약 1억 5천만 달러로 추정되는 막대한 경제적인 손실이 유발되자, 육계에서도 MD 발생에 대한 관심이 증가하게 되었다 (Abbassi et al., 1999). 1970년도에는 MD에 의한 피해가 더욱 증가하여 육계 및 산란계에서의 폐사율이 각각 30~60%에 육박하기에 이르렀다



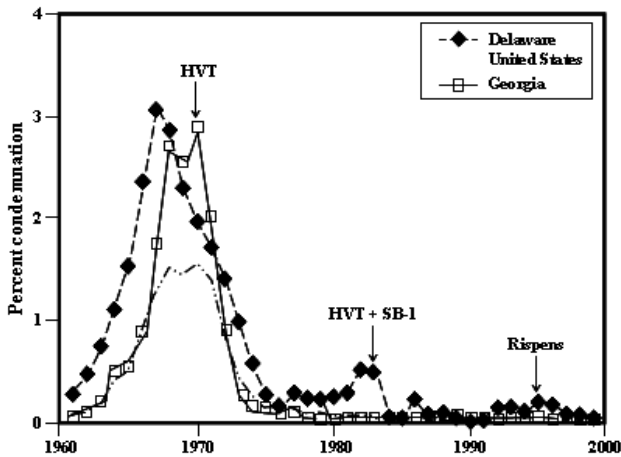
**Fig. 3.** Lymphomas of acute MD. A, Evident tumors in the liver; B, Tumors in the liver (left) are compared to a normal liver (right). Asterisk indicates the tumors; C, Lymphoid tumour in the ovary; D, Gross lesions in the spleen; E, Tumors in the intestinal canal; F, Cutaneous neoplasm in the leg.

(Jarosinski et al., 2006). 이러한 MDV 병원성 증가에 의한 피해는 효과적인 병원체 제어 대책 마련의 필요성을 지속적으로 제기하게 되는 원인으로 작용하게 되었다.

MDV 병원체에 대한 효과적인 제어 대책 마련을 위한 노력은 혈청형 3에 속하는 HVT(herpesvirus of turkey)를 최초의 MD 백신으로 도입함으로써 림프종 형성과 이에 따른 폐사를 급격히 감소시켜 양계 현장의 애로점을 해소하는 성과로 나타나게 되었다. MD 백신은 한 번 접종으로 백신을 실시한 개체의 일생동안 지속적인 면역을 제공하기 때문에 특정 시기에 야외 바이러스에 기회 감염이 형성되더라도 임상 증상이 나타나지 않게 되어 단기간 사육하는 육계는 물론 산란계와 종계에서도 그 효과가 지속적으로 나타나게 된다 (Morimura et al., 1998; Baaten et al., 2004). HVT 백신을 도입한 이후 MD에 의해 초래되던 경제적인 손실은 큰 폭으로 감소하게 되었다. 도체의 불량 관정으로 인해 경제적인 손실을 유발하던 육계에서도 백신을 실시한 계군에서는 종양 형성이 감소하거나 발생 시기가 늦춰지게 되어 백신을 실시한 육계에서는 불량 관정에 의한 손실을 감수할 수 있는 수준

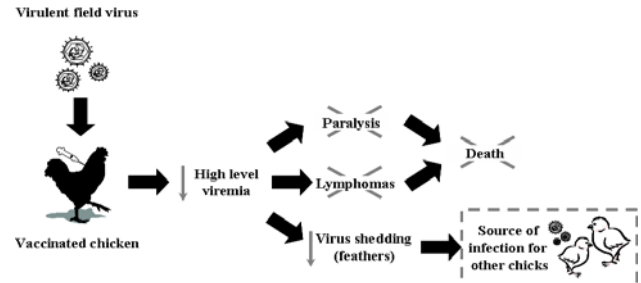
까지 감소하였다 (Fig. 4). 그러나 MD 백신은 질병 발생에 의한 손실은 유의적으로 감소시켰으나, 백신을 실시한 개체에서 야외 바이러스 감염과 감염 후 바이러스의 수평 전파를 차단할 수 있는 완벽한 면역 반응은 유도시키지 못한다는 치명적인 문제점을 안고 있었다. 백신을 실시한 계군에서 야외 바이러스 감염 차단이 이루어지지 않기 때문에 백신 바이러스와 야외 바이러스가 한 개체 내에서 공존하며, 우포 상피세포에서 증식한 야외 바이러스는 상피세포에 포함되어 비듬 형태로 수평 전파가 가능하게 된다 (Fig. 5). 이와 같이 백신 바이러스가 존재하는 상황에서 야외 바이러스 순환은 바이러스 진화 과정에서 선택압으로 작용하여 병원성 증가를 유발함으로써 숙주의 면역 환경에 적응한 새로운 변이주가 나타날 수 있게 하는 요인으로 작용하였다 (Nair, 2005). 선택압에 의해 병원성 증가가 유도된 야외 바이러스는 1970년대 후반 HVT 백신에 의해 유발된 면역을 극복하여 경제적인 피해를 다시 증가시키는 요인으로 작용하게 되었다. 유럽에서는 병원성 MDV와 동일한 혈청형에 속하는 CVI988 (Ris-pens et al., 1972; de Boer et al., 1987) 백신이 도입되어 MDV

병원성 증가에 따른 문제에 효과적으로 대처할 수 있었다. 이후 CVI988 백신은 유럽은 물론 전 세계적으로 MD를 제어할 수 있는 효과적인 백신으로 널리 활용되기 시작하였다 (Table 1).



**Fig. 4.** Forty years of MD control in the United States measured by condemnation of young broiler chickens. Disease incidence varies between different states, and has been markedly reduced through a succession of increasingly effective vaccines (arrow) (Witter et al., 2001).

세계적으로 MDV를 제어할 수 있는 가장 효과적인 방법으로 가장 널리 사용되던 HVT 백신의 선택압에 의해 야외 바이러스가 적응하여 HVT 백신에 의해 유발된 면역을 극복하는 사례 보고가 증가되면서 기존의 MD 제어 전략에 수정이



**Fig. 5.** Protective effect of MD vaccination against virulent strains. The black wording and arrows indicate the effects of infection by a virulent challenge strain of MDV in a non-vaccinated chick. The grey wording and arrows show the protective effect of vaccination. The level of challenge virus viremia is reduced and the chicken is protected against disease symptoms and death. Shedding of challenge virus is reduced but not totally inhibited, and the released challenge virus remains infectious to other chickens (modified from Baigent et al., 2006).

**Table 1.** Year of introduction of CVI988 (Rispens) vaccine in different countries\*

Country	Introduction	Comments
Netherlands	1971	Other serotype 1 vaccines are not significantly used
Italy	1972	
Israel	1976	
Germany	1985	First registered
Canada	Early 1990s	
United Kingdom	1991	Was initially licensed for use in export hatcheries
Hungary	1993	
USA	1996	Other vaccines also in use
Korea	1996	Other vaccines also in use
Australia	1997	CVI988 C/R6 strain was unsuccessfully tried in 1994
India	Not licensed	Serotype 2 (SB-1) & 3 (HVT) vaccines still in use
Peru	Not licensed	Serotype 2 (SB-1) & 3 (HVT) vaccines still in use
Chile	Not licensed	Serotype 2 (SB-1) & 3 (HVT) vaccines still in use
Cuba	Not licensed	Serotype 2 (SB-1) & 3 (HVT) vaccines still in use

\* (Morrow and Fehler, 2004)



불가피하게 되었다. 병원성이 증가된 바이러스에 대한 대처 방안으로 혈청형에 따라 기존에 단독으로 사용되던 백신을 1980년대 중반 2가지 혈청형을 동시에 접종하는 방법이 도입되었으며, 이를 통해 더욱 강력한 면역이 제공될 수 있다는 것이 확인되면서 HVT에 의한 면역능을 극복하는 변이주를 제어하는 새로운 백신 전략으로 활용되기 시작하였다 (Witter et al., 1984). 유럽에서는 혈청형 1형 CVI988과 3형 HVT로 구성된 2가 백신을 사용하였고, 미국에서는 혈청형 2형 SB-1과 혈청형 3형 HVT로 구성된 2가 백신을 사용하는 등 서로 다른 백신 전략을 활용하게 되었다. 2가 백신의 사용으로 유럽에서는 양계 현장의 MD 발생 상황이 제어되는 반면, 미국의 경우는 유럽의 상황과는 다르게 MD에 의해 발생하는 손실이 다시 유발되어 1990년대 중반부터 MD를 제어하기 위해 혈청형 1형의 CVI988 백신을 도입하게 되었다. 이로써 야외의 MD 발병 상황이 다시금 제어되는 것처럼 보였으나, 이 또한 잠재적으로 바이러스 변이를 유발시키는 원인으로 작용하여 2가 백신에 의한 면역능을 극복하는 변이주가 출현하는 원인이 되었다.

병원성 증가 여부는 백신에 의해 유도된 숙주 면역능을 극복하는 능력에 따라 판단하였기 때문에 병원성을 평가하는데 중요한 기준은 백신 방어능 극복 능력이었다. 그러나 병원성 판별에 대한 명확한 기준이나 표준화된 방법이 없었기 때문에 전 세계적인 MD 발병 상황을 정확하게 파악하여 조치하기 어려운 문제점들이 연구 과정을 통해 나타나게 되었다. 따라서 Witter (1997)는 백신을 도입한 이래 30년 동안 미국에서 분리된 분리주의 성상을 기초로 MDV 분리주를 백신 방어능을 극복하는 능력에 따라 몇 종의 병원형 (pathotype)으로 분류하는 방법을 제시하였다. 병원성에 따른 이들 병원형은 일반적으로 1960~1970년대에 분리된 고전적인 MDV는 virulent(v) 바이러스로, 이후 병원성이 더욱 증가한 분리주는 very virulent(vv) 바이러스로, 더욱이 최근에 분리되는 바이러스는 very virulent plus(vv+) 주로 분류되었다 (Fig. 6). 병원형의 분류법이 확립된 이후 현행 백신 체계에 대한 야외 분리주의 저항성을 명료하게 판단할 수 있는 실용적인 기준으로 널리 활용되었으나, 각종 병원형을 대표하는 명확한 기준이 없었기 때문에 전 세계적인 발병 상황을 동일한 평가기준을 토대로 판단하기 어려운 새로운 문제점이 발생하였다. 재차 Witter et al. (2005b)은 기존에 MDV에 감수성이 높은 특정 조류 실험 동물(line 15×7 chicken)을 이용한 표준 방법이 미국을 제외한 국가에서 적용이 제한적이라는 사실에 입각하여 각국에서 사용 가능한 조류 실험 동물에 대해 선행적으로 MDV 감수성 시험을 실

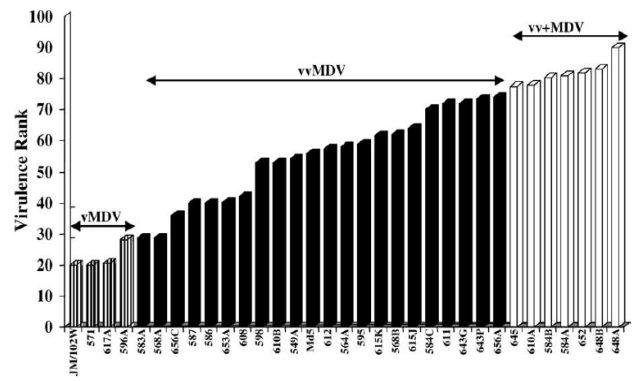
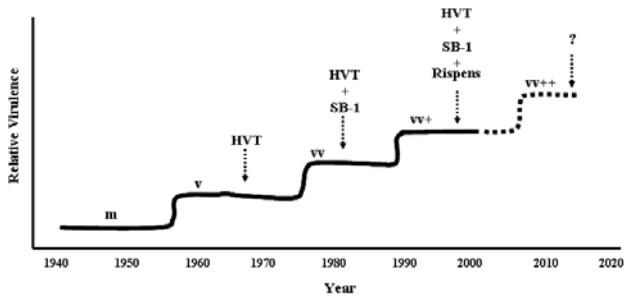


Fig. 6. Continuum of MDV virulence. Comparison of the virulence ranks of MDV isolates in USA, grouped into vMDV, vvMDV or vv+MDV pathotypes (Nair, 2005).

시한 후, 감수성이 있을 경우 이미 연구를 통해 병원형이 명확하게 밝혀진 바이러스주를 동시에 공시하여 야외 분리주의 병원성을 확인하는 통일된 방법을 제시하였다. 현재 새로이 제시된 통일된 방법을 통해 각국에서 분리주에 대한 병원성 연구가 진행되고 있으며, 보고된 연구 결과를 통해서 타 지역의 MD 발생 상황에 대한 올바른 평가가 가능하게 되었다.

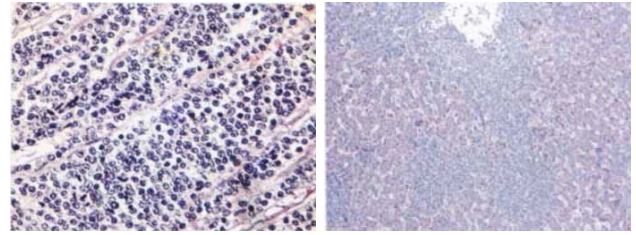
유럽의 경우는 최종적으로 MDV의 병원성 증가에 의한 문제가 발생한 1980년대 말에서부터 1990년대 초 이후에는 현재까지 병원성 증가가 보고되어 있지 않지만, 이미 CVI988 백신을 다른 지역보다 먼저 사용하기 시작했기 때문에 보다 일찍이 혈청형 1형 백신에 의해 유도되는 면역능을 극복할 수 있는 vv+ MDV 병원형의 바이러스 존재가 예상되었다. 1992년 이탈리아에서 분리된 EU1 분리주 (Schumacher et al., 2002)의 경우, CVI988 백신에 의해 형성된 숙주의 면역능을 극복할 수 있는 병원성을 가진 것으로 확인되었으며 (Witter, 2005a), 최근 유럽과 근접한 러시아 연방 지역에서 혈청형 1형의 최근 야외 분리주 20종을 대상으로 병원성 확인 시험을 실시한 결과, 20주 중 약 40%에 해당하는 8주가 vv+ MDV로 확인되어 위와 같은 추측을 뒷받침하고 있다 (Dudnikova et al., 2007). 상술한 바와 같이 MDV 병원성이 증가되면 이를 제어하기 위해 새로운 백신 전략이 적용되었고, 야외 바이러스는 백신에 의해 제공되는 방어 면역을 극복할 수 있는 새로운 변이주가 출현하는 방향으로 진화하게 되었다. 따라서 현재 병원성 증가로 인해 직접적인 문제가 발생하지 않더라도 야외 바이러스는 병원성이 더욱 증가하는 방향으로 진화하고 있다는 자연적인 사실을 염두에 두고 이에 대한 대책 마련에 심혈을 기울여야 한다 (Fig. 7).



**Fig. 7.** The stepwise evolution of MDV virulence due to vaccination pressure. The introduction of HVT in the 1970's, the use of bivalent vaccines containing HVT and the non-oncogenic GaHV-3 SB-1 strain in the 1980's and 1990's, and now the trivalent use of HVT, SB-1, and attenuated GaHV-2 Rispens vaccine will ultimately lead to even more virulent strains in the future forenamed, very virulent plus plus (vv++) (Witter, 1998; Jarosinski et al. 2006).

## MD에 대한 진단 연구

야외에서 MD가 발생하였을 경우, 이에 대한 효과적인 대책을 수립하고 추가적인 피해 발생을 억제하기 위한 적절한 조치를 취하기 위해서는 발생한 질병이 MDV에 의해 발생한 것으로 확진할 수 있어야 한다. 고전적인 MDV에 의한 병원성 발현은 다른 질병과 구별되는 특징적인 임상 증상이 유발되어 비교적 용이하게 진단할 수 있었다. 그러나 병원성이 증가된 이후 병원성 발현이 주로 CD4<sup>+</sup> T cell 림프종을 유발하는 것으로 변화되어, 다른 중앙원성 바이러스 감염에 의한 임상 증상과 구별하기 어려워졌기 때문에 임상 증상만을 가지고 MD 발병 여부를 진단하기는 어려운 실정이다. 신속하고 정확한 진단 결과를 토대로 빠른 대처가 질병으로 인한 피해를 최소화하는 가장 최선의 수단이라 할 수 있다. MD 발생을 진단하는 가장 일반적인 방법으로서 발병이 의심되는 개체에서 얻어진 샘플을 대상으로 실시하는 조직병리학적 관찰법이 주로 활용되었으나 (Fig. 8), 현재는 기존 진단 과정의 문제점을 개선하여 신속하고 정확한 진단이 이루어질 수 있는 다양한 방법이 개발되어 활용되고 있다. 예를 들면, MDV에 대한 항원·항체를 이용한 한천 겔 침강 반응(AGP), 그리고 MDV의 특정 유전자 검출을 위한 중합 효소 연쇄 반응(PCR) 및 실시간 중합 효소 연쇄 반응(real time-PCR)을 이용한 분자생물학적 진단법 등이 MDV 감염을 신속하고 정확하게 진단할 수 있는 방법들로 널리 활용되고



**Fig. 8.** Hematoxylin-Eosin (H&E) stained section of MD-affected samples. A, H&E stained section of the peripheral nerve showing extensive lymphoid infiltration in bird showing symptoms of classical MD; B, H&E stained section of the liver showing extensive lymphoid neoplastic lesions.

있다. 상술한 바와 같이 단순히 MDV에 의해 유발된 임상 증상이라는 것을 확진하는 것만으로는 문제가 해결되지 않는다. 야외에서 MD 발생에 의한 문제를 해결하기 위해서는 질병 발생 확진 이후 바이러스를 분리하여 바이러스에 대한 성상을 바탕으로 병원성을 확인하는 과정이 필수적이다. 현재까지 매년 세계적으로 산란계 약 42억수, 종계 약 5억수, 그리고 약 170억수의 육계가 백신 면역에 의해 MD가 제어·관리되고 있는 상황을 감안할 때 지속적으로 병원성이 증가된 변이주의 출현은 충분히 예상되는 결과이다 (Baigent et al., 2006b). 따라서 야외에서 발생한 MD 원인체에 대한 병원성을 확인하지 못하면 현행 백신 체계의 효과성을 검증하기 어려울 뿐만 아니라 백신 이외의 발병 원인에 대한 파악도 어려워질 것이다. 그러나 질병의 발생 역학이 수시로 변하고 있으며, 이와 관련된 요소도 매우 다양하여 진단을 통한 MD 발생 원인을 정확히 진단하여 대처하기란 어려운 실정이다. 대체로 사육 기간이 비교적 긴 산란계 및 종계의 경우는 특징적인 MD 임상 증상의 발현으로 질병 감염 확인이 이루어지는 시점은 시산이 이루어질 때쯤이 된다. 이는 MD 발생의 원인을 명확하게 확인할 수 있는 체계를 갖추고 있다고 하여도 MD 발생에 의해 나타나는 어떠한 문제에 조치를 취하기까지는 약 6개월 정도가 소요될 수 있다는 것을 의미하며, 결국에 임상 증상의 발생 지연에 의해 MD 진단이 늦어짐으로써 그 이전에 경제적인 피해 감소를 위한 어떠한 효과적인 조치도 취할 수 없다는 것이다.

MDV의 병원성 발현 특성에 따른 진단 및 대응 문제 이외에도 다른 중앙원성 바이러스 감염에 의한 임상 증상과 MD의 임상 증상을 구별하는데 어려움이 있다는 것이 MD 발병에 대한 효과적인 대처를 가로막는 장애 요인으로 작용하고 있다. 림프 백혈병(lymphoid leukosis)을 유발하는 조류 백혈병 바이러스-J(ALV-J)의 발생은 육용종계 계군에서 형성된

림프종을 MD로 진단하기 어렵게 하는 원인으로 작용하기도 한다. MD 발병으로 인해 형성된 종양이 ALV에 의해 유발된 림프 백혈병으로 진단되는 사례가 종종 확인되기 때문이다. 이는 MD에 의해 형성된 종양이 염증세포 침입을 비롯하여 급속히 성장할 경우에 이에 대한 숙주의 반응이 ALV에 의해 유발된 골수세포 발달 과정의 세포에 대한 과도한 면역 반응처럼 보일 수 있기 때문이다. 반면에 만성적인 염증 반응은 MD에 의한 림프종으로 종종 오진되는 문제가 발생하기도 한다. 특정 지역에서는 이와 같은 진단상의 문제가 지속적으로 제기되고 있으며, 이에 대한 해결책으로 Barnes (1996)에 의해 MD와 유사한 임상 증상을 유발하는 다른 종양원성 바이러스에 의한 감염증과 MDV에 의한 감염증을 구분할 수 있는 조직병리화학적 명확한 기준들이 제시되었으며, 야외에서 MD 발생을 진단하는데 유용하게 활용되고 있다.

## MD가 양계 산업에 미치는 영향

MD가 효과적인 백신 접종 전략을 통해서 발생이 제어될 수 있는 종양성 질병이지만 감염 자체를 근본적으로 차단하지 못하는 한계성 때문에, 양계 현장에서는 백신 접종 목적을 경제적인 손실 요인으로 작용하는 임상 증상 발현 억제에 초점을 맞추고 적용되고 있다. 이러한 양계 현장의 현실을 감안해 본다면 부적절한 백신 적용을 통해 직·간접적인 문제들이 유발될 수 있을 것으로 추정된다. 미국과 유럽 등의 양계 선진국에서는 국내 상황과는 다르게 육계에 MD 백신을 1일령 병아리 혹은 18일령 부화란에 *In ovo*로 실시하고 있으며, 이는 피부와 내부 장기의 종양 형성을 감소시켜 계육의 품질을 개선하기 위한 목적이다. 따라서 병원체의 제어를 위한 효과적인 백신의 사용이 아닌 단지 경제적인 손실의 원인이 되는 임상 증상 발현 시기를 상품화하는 시기 이후로 늦추려는 목적을 가지고 부적절한 백신 접종을 실시하고 있다. 이러한 부적절한 백신 접종 체계 도입에 선도적인 역할을 수행하고 있는 미국에서는 모든 육계에 MD 발생을 예방하기 위해서 SB-1과 HVT 2가 백신을 기준 양의 1/3~1/4 정도로 접종하고 있다. 이러한 방법은 백신의 필요성에 공감하고 있지만 백신 적용에 따른 경제적인 손실에 대한 부담 및 육계에서 백신 효과성에 대한 의문을 품고 있는 세계의 다른 양계 현장 상황에 부합되어 점진적으로 세계 여러 지역에서 확산되고 있는 양상을 보이고 있다. 그러나 불완전한 백신 접종 전략은 미시적으로 볼 때 단기간의 경제적인 이익을 창출할 수는 있지만, 오히려 거시적인 관점으로

볼 때는 불완전한 면역에 의해 야외 바이러스 증식이 억제되지 못하는 상태에서 지속적으로 병원성 증가를 위한 선택 압으로 작용하여 변이에 의한 병원성 증가를 가속하게 될 것이기 때문에 결국 피해를 증가시키는 요인으로 작용할 것이다. 미국의 경우, MD 백신 사용 이후 1970년도에 도체의 불량 판정 비율이 1.5%에서 1990년도에는 0.0012%로 99% 이상 감소되었지만 (Witter, 2001), 2002년도에 85억 5천만수의 육계를 대상으로 정밀 검사한 결과, 0.4%는 개체의 전부가 0.4%는 개체의 일부분에서 불량 판정을 받아 총 0.8% 정도의 불량 판정이 이루어져 1990년도에 비해 불량 판정 비율이 약 700% 정도 상승하였다. 이는 미국에서 실시되고 있는 규정을 지키지 않는 백신 접종에 의한 피해 발생 우려가 현실로 나타나고 있다는 사실을 보여주는 것으로, 이와 같은 양상은 세계 각 지역으로 확산되고 있다. 일본에서도 2000년도 MD에 의한 육계의 불량 판정 비율이 0.13% 정도로 기존에 비해 높아지고 있는 양상을 보이고 있다 (Morrow and Fehler, 2004).

한편, 이러한 우려에도 불구하고 전 세계적으로 지난 5년 동안 MD 발생 상황은 대부분의 지역에서 매우 안정된 것으로 보인다. 백신 도입에 의한 바이러스의 변이 유발이 용이해진 환경 및 양계 현장의 부적절한 백신 접종 등의 요인들이 상존하고 있는 양계 현장에서 분명히 MD에 의한 문제가 속출할 것으로 충분히 예상됨에도 불구하고 세계적인 발생 빈도가 낮은 이유에 대해서는 다음과 같이 세 가지 정도로 생각해 볼 수 있다. 첫째, MD에 대한 효과적인 백신 전략 도입 이후에 발생하는 일정 수준의 손실은 백신 시술 과정에서 발생하는 접종 누락이 원인인 것으로 생각하고, 통상적으로 발생하는 것으로 치부되어 문제시 되지 않기 때문이다. 둘째, MD의 발생은 종종 육성 회사와 백신을 접종하여 공급하는 부화장 간 혹은 부화장과 백신을 공급하는 백신 회사 간의 경제적인 문제 제기 과정을 통해 해결되는 것이 관례이기 때문에 발병 사례가 공식적으로 확인되지 않는다는 점이다. 셋째, 질병 발생을 차단하기 위해서는 여러 다른 방법은 차치하더라도 최적화된 방역과 사양 관리가 중요함에도 불구하고 MD 발생 사례는 회사의 이미지 손상을 우려해 정확히 보고되지 않고 있다는 점이다. 상술한 원인들에 의해 야외에서 발생한 MD 사례 보고가 매우 제한적으로 이루어지고 있기 때문에 보고되지 않은 MD 발생 사례가 많을 것이라는 것은 어렵지 않게 추정할 수 있다. 이것은 MD 발생으로 인해 유발되는 양계 산업의 경제적인 손실을 추산하는데 큰 걸림돌로 작용하고 있을 뿐만 아니라, 병원체의 변이 양상 분석 혹은 분자생물학적 특성 분석을 통한 감염 및 병원

성 발현 양상 구명 등과 같은 기초 연구에 지장을 초래하여 향후 발생할 수 있는 위험 요소에 대한 효과적인 대책 수립을 더욱 어렵게 하고 있다. 야외 발생 상황에 접근하기가 쉽지 않은 상황임에도 불구하고 MD에 의한 세계 양계 산업의 경제적인 손실액은 매년 10~20억 달러로 추산되고 있다 (Morrow and Fehler, 2004). 2002년도 한 해 동안 총 450억수의 육계와 5,700만 톤의 계란(약 9,000억개)이 양계 산물로 생산되었다는 국제연합식량농업기구(FAO)의 추산 통계로 미루어 볼 때, 연간 전 세계의 양계 산업 생산액은 약 1,000~2,000억 달러 수준이라는 것을 알 수 있다 (Nair, 2005). 이 중 매년 MD 발생으로 인한 양계 산업의 피해는 전체 생산액의 약 1% 수준에 해당하는 높은 비중을 차지하고 있다고 할 수 있다. 이러한 통계자료를 바탕으로 판단해 볼 때 야외 상황에서 MD 발생이 지속적으로 이루어지고 있음에도 불구하고 보고되지 않고 있다는 주장은 매우 설득력이 있다. 또한, 국제수역사무국(OIE)에 의한 다년간의 각국 동물 질병 상황 보고 중 MD 발생 통계 자료를 통해서도 양계 산업이 발달된 선진국의 거의 모든 나라에서 병원성 MDV에 의한 피해 발생이 지속되고 있다는 사실을 명백히 확인할 수 있다.

요약하면, 양계 현장에는 MD 발생의 원인으로 작용할 수 있는 여러 요인이 상존하고 있으며, 이러한 요인들에 의해 직접·간접적인 경제적인 피해가 유발되고 있지만, 그 사례에 대한 접근이 어려워 현재의 피해 상황은 정확하게 평가되지 못하고 있다. 유럽 남부의 스페인과 같은 나라에서는 MD로 인한 심각한 문제가 육계에서 주로 발생하고 있는 반면, 프랑스와 독일과 같은 나라들은 MD 발생에 의한 산란계의 폐사율 증가가 문제시 되어 명백한 차이를 보이고 있다. 비록 피해 발생 양상과 원인은 나라에 따라 다르게 나타나지만 MD에 의한 경제적인 피해는 지속적으로 초래되고 있다는 사실만은 공통적이다. 이처럼 사양 관리가 엄격하고 효율적으로 이루어지고 있는 선진국에서도 피해갈 수 없는 현안문제로 이들 나라에서도 MD 발생에 의한 경제적인 피해는 고질적인 문제로 감수하고 있는 실정에 놓여 있다.

## MD 발생 요인

현재까지의 발생 사례를 통해 살펴보았을 때, MD 발생에는 여러 가지 요인들이 복잡하게 얽혀 있을 뿐만 아니라 실시간으로 급변하고 있는 발생 역학적 요인으로 인해 발생의 원인을 명확히 파악하기란 쉽지 않다. 따라서 본고에서는 잠재적인 원인 중에 현재까지의 연구 결과를 통해 주된 원인

으로 판명되었거나, 원인으로 작용할 여지가 큰 요인에 국한해서 살펴보고 구체적인 발병 사례를 바탕으로 그 의미가 되새겨 보고자 한다. 사례 연구를 통해서 아직까지 명확한 원인으로 확인되지는 않았지만 MD 발생 원인으로 작용 가능한 요인에 대해서는 유추할 수 있을 것이며, 이는 향후 병 원체에 대한 연구 목표를 제시할 수도 있을 것이다.

첫 번째, MD 발생의 주된 원인으로는 과거 백신 사용 초기부터 지속적으로 문제시 되고 있던 부적절한 백신 관리 문제점을 들 수 있다. MD 백신은 세계적으로 널리 활용되고 있는 세포친화성 백신으로 수의 분야에서 사용되는 백신 중 가장 세심한 관리가 요구되는 백신이다. 따라서 효과적인 백신 접종으로부터 면역 효과를 유발하기 위해서는 엄정한 관리가 요구된다. 양계 현장에서는 MD 발생의 억제 수단으로 검증된 백신 전략이 활용되어 바이러스에 대한 효과적인 제어가 이루어지고 있다. 이러한 상황에서 MD 발생에 의한 폐사율 증가 및 림프종 형성에 의한 양계 산물의 가치 저하 등의 경제적인 손실을 초래하는 주된 원인은 사용되고 있는 백신의 부적절한 관리를 가장 먼저 꼽을 수 있다. MD 백신은 세포친화성 백신으로 일정수준 이상의 바이러스 역가를 유지하기 위해서는 백신 생산, 운반 그리고 사용 전까지의 전 과정이 액체질소를 이용하여 -196℃가 유지되어야 한다. 접종을 위해 보관된 백신을 녹일 때도 28℃ 이상의 온도에서 신속히 녹여야 하며, 녹이는 시간이 길면 길어질수록 백신 바이러스에 손상을 주어 역가를 감소시킬 수 있다는 점을 유념해야 한다. 백신의 희석 과정은 백신과 호환성이 입증된 희석액 그리고 항생제 등을 사용하여 백신 바이러스의 역가 감소 없이 접종이 이루어질 수 있도록 하여야 한다. 그러나 야외 현장에서는 호환성이 입증되지 않은 희석액을 사용하거나, 다른 바이러스에 대한 방어를 목적으로 하는 백신 혹은 항생제와 함께 백신이 희석되는 상황이 빈번하게 발생하고 있다. 호환성이 입증된 백신 희석액을 이용하여 희석된 백신이 효과를 발휘하기 위해서는 2시간 이내에 필요한 개체에 안전하게 접종되어야 한다. 아시아와 아프리카 등지의 양계 산업이 아직 체계를 갖추지 못한 일부 지역에서는 때때로 부적절한 백신 관리가 원인이 되어 심각한 MD 발생이 유발되며, 결과적으로 막대한 경제적인 손실로 이어지곤 한다. 이들 지역의 백신 관리에 대한 위해 요소는 효율적이고 체계적인 운반 체계 미약, 뜨거운 기후에 의한 백신 바이러스 역가 감소 및 백신 시술에 관여하는 인력에 대한 선진화된 교육의 부재 등을 들 수 있다. 세계 양계 산업이 생산력 증대를 위해 보다 효과적으로 좁은 지역에서 보다 많은 개체를 사육하기 위해 노력을 경주하고 있는 지금 사소한 백



신 관리에 의한 MD 발생 피해는 막대한 경제적인 손실로 직결될 수 있다. 이러한 관리 및 적용상의 문제에 의한 피해를 예방하기 위해서는 백신 접종 체계에 대한 지속적인 모니터링을 실시하여 조사된 자료를 바탕으로 올바른 백신 관리 체계가 확립될 수 있도록 피드백 교육과정을 수행해야 한다. 그러나 실질적으로 지속적인 관리·감독이 이루어져 효과적이고 안전한 백신 접종이 가능하도록 해야겠지만, 부적절한 백신 관리를 확인할 수 있는 방법이 없기 때문에 현실적으로 어려운 문제로 남아 있다. 따라서 양계 현장에서 종사하고 있는 모든 사람들이 병원체에 의해 발생하는 피해 예방이라는 공동된 관심을 가지고 효과적인 백신 접종이 이루어질 수 있도록 노력을 경주해야만 백신 접종 문제로 인한 피해를 예방할 수 있을 것이다.

백신 관리 실패로 인한 대표적인 피해 사례는 인도네시아 육용종계 사육 농가의 MD 발생 보고를 들 수 있다(Morrow and Fehler, 2004). 발생 상황을 살펴보면, 22주령부터 림프종 형성이 확인되었고, 이후 림프종에 의한 폐사율이 1개월에 약 1% 정도로 증가하게 되었다. 초기 부검시 검체의 대부분에서 선위에 종양이 관찰되었으며, 이후에 발생한 폐사체의 경우에는 간, 비장, 폐, 신장 등에서도 MD의 전형적인 임상 증상이 관찰되었다. 또한, 몇몇의 개체에서는 난소에 림프종이 형성된 것으로 확인되었으며, F낭과 골수에 대한 림프종 형성은 확인되지 않아 다른 중앙원성 바이러스에 의한 감염이 의심되지 않는 상황이었다. 이러한 임상 증상 소견을 기초로 MD의 발생으로 잠정적인 판단을 내릴 수 있었고, 조직학적인 검사 결과를 통해 MD 발생으로 확진하게 되었다. 이 농장에서는 기존에 사용하던 백신과는 다른 백신을 당시에 경제적인 비용 절감을 이유로 변경하게 되었다는 것이 역학조사 과정에서 밝혀졌다. 결과적으로 백신 효과가 현저히 감소하는 기준 미달의 백신을 사용하게 된 것이다. 상기에 기술된 내용에 비추어 볼 때 부적절한 백신 관리 체계에 의해 MD가 발병한 것으로 판단할 수 있다. 이러한 사례는 효과적인 백신 관리가 단기적인 경제적인 이익보다 양계 현장의 질병 차단에 중요한 요인으로 작용할 수 있다는 사실을 보여주는 사례라고 할 수 있다.

두 번째 원인으로서는 입추 전·후의 계사 소독과 사육기간 동안 차단 방역을 위한 방역 활동에 대한 인식 부족을 들 수 있다. 방역은 MD 발생 차단뿐만 아니라 여타 다른 병원체와의 전쟁에서 백신 다음으로 중요한 전략이라고 할 수 있다. MDV는 감염된 개체의 우포에서부터 죽은 상피세포에 포함되어 케라틴(keratin)에 둘러싸인 비듬 형태로 수평 전파 된다(Calnek et al., 1970). 비듬 형태로 외부로 배출된 바이러

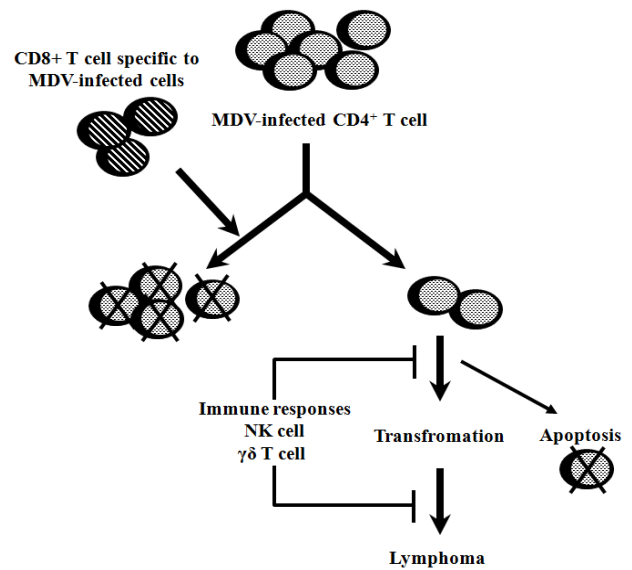
스의 감염 활성은 오염된 계사의 환경에서 수개월~수년 동안 유지되는 것으로 알려져 있다. 이는 바이러스를 둘러싸고 있는 케라틴에 의해 외부환경으로부터 바이러스가 오랜 기간 동안 감염력을 상실하지 않고 보호되는 효과에 의한 것으로 보인다. 이러한 잠재적인 오염 요인을 제거하기 위해 입추 전·후에는 규정된 관리 체계에 따라 적절한 방역 대책이 요구되지만, 때때로 바이러스에 감염된 계군이 사육된 계사에 적절한 소독과 생물안전대책을 강구하지 않은 채 어린 일령의 계군을 재입추하여 발생 피해를 증가시키는 원인을 초래하기도 한다. 미국에서는 적절한 방역 및 생물안전대책이 강구되지 않은 계사가 MD에 의한 피해를 증가시키는 주된 원인으로 지목하고, 이에 대한 관리를 철저히 하도록 권장하고 있다. 이와 같은 사실로 미루어 볼 때 농장 및 계사에 대한 적절한 방역 대책의 중요성을 실감할 수 있음에도 불구하고, 대부분의 농장에서는 연속적인 육성기간 중에는 일반적으로 수용 시설을 소독하지 않는 것을 관행으로 생각하고 있다. 다시 거듭 강조하면, MD 백신은 병원성 MDV에 대해 완벽한 면역을 제공하지 못하는 한계성 속에서 최소한 임상 증상의 발현으로부터는 어느 정도 방어가 이루어질 수 있으나, 감염 그 자체로부터는 방어되지 못하므로 수평 전파가 지속적으로 이루어지고 있음을 간과해서는 안된다. 즉, 백신을 실시한 개체도 야외 바이러스에 감염되면 우포상피로부터 병원성 MDV의 지속적인 배출이 이루어지고 있다. 가령, 특정 계사 내의 백신을 실시한 닭에서 MD 발병에 의한 문제가 나타나지는 않았지만 야외 바이러스에 감염이 이루어졌다면, 케라틴에 싸여진 우포상피세포를 통해 병원성 바이러스를 배출하고, 배출된 바이러스는 적절한 방역 대책이 이루어지지 않은 계사 환경에서 장기간 감염 활성을 유지하면서 백신을 실시하지 않았거나, 적정 수준의 방어 면역이 형성되지 않은 어린 일령의 개체들이 입추되었을 경우 심각한 위협 요인으로 작용하게 된다.

세 번째는 다일령 사육계군에서 흔히 볼 수 있는 경우로서 바이러스 수평 전파에 의해 백신 면역이 충분히 형성되지 않은 어린 일령에 대한 감염 형성이다. 전술한 바와 같이 MD 발생을 억제하기 위해서는 체계화된 규정에 따른 계군 관리가 중요하다는 것을 살펴보았다. 그러나 철저히 규정이 준수된 환경에서 사육되고 있는 다일령 계군 간에서도 MD 발생에 의한 경제적인 피해 유발 가능성이 증가하고 있는 것으로 보고되고 있다(Kreager, 1998; Morrow and Fehler, 2004). 이는 상대적으로 성숙한 개체가 백신 면역을 통해서 비록 임상 증상을 보이지는 않지만 야외 바이러스 감염에 의해 병원성 바이러스를 배출하는 감염 매개체로 작용하기 때

문이다. 이러한 환경에 1주일 이하의 감수성이 높은 어린 일령의 병아리가 입추되면 야외 바이러스에 대해 대응할 수 있는 충분한 면역 반응이 형성되어 있지 않기 때문에, 성숙한 개체에서 배출되는 야외 바이러스에 손쉽게 감염이 형성될 수 있다. 이로 인해 질병 발생으로 인한 직접적인 피해뿐만 아니라 간접적으로는 향후 MD 발생에 결정적인 영향을 미칠 수 있는 야외 바이러스의 병원성 증가에도 기여하게 된다.

상술한 바에 대한 이해를 돕기 위해 백신 유도 면역에 의해 MD 발생이 어떻게 억제되고 있는지 개략적인 기전에 대해 살펴본다. 야외 바이러스가 케라틴에 둘러싸인 비듬 형태로 수평 전파되어 호흡기를 통해 폐로 침입하게 되면, 폐에 존재하는 대식세포에 감염된 상태로 표적 기관(흉선, 비장, F낭 등)으로 이동하여 B cell에 감염한다. B cell에 대한 감염이 형성된 후에는 최종적인 감염세포인  $CD4^+$  T cell에 감염이 이루어지게 되어 T cell 림프종을 유발하게 된다. 한편, 백신 바이러스가 감염하게 되면 감염 세포막에 백신 바이러스 항원이 발현하게 되며, 이를 세포독성 림프구(cytotoxic lymphocyte; CTL)인  $CD8^+$  T cell에 의해 인식되어 세포 매개성 면역에 의해 대부분이 제거된다(Powell and Rennie, 1978). 이때 제거되지 않은 백신 바이러스에 감염된  $CD4^+$  T cell은 세포사멸(apoptosis)을 통해 일부가 제거되고, 나머지 일부는  $CD8^+$  T cell과 유사한 기능을 하는 NK cell(natural killer)에 의해 제거된다. 이러한 일련의 과정이 백신 바이러스에 의해 효과적으로 수행된 개체에 대해서는 야외 바이러스가 감염할 경우에도 표적이 되는  $CD4^+$  T cell의 수가 상대적으로 적기 때문에 결과적으로 감염 형성이 어렵게 되어 MD 임상 증상 발현이 억제되어 나타나는 것으로 알려져 있다(Morimura et al., 1998) (Fig. 9). 이와 같은 백신 면역 기전을 염두에 두고 살펴볼 때, 백신 접종에 의해 충분한 면역이 형성되지 않은 상태에서 야외 바이러스 감염에 노출되어 백신 바이러스와 혼합 감염이 이루어지면 야외 바이러스는 숙주 내에서 백신 바이러스와 감염 형성 과정을 매개하는 대식세포, B cell 그리고 주된 표적세포인  $CD4^+$  T cell을 대상으로 경쟁적인 감염 형성을 하게 된다. 결과적으로 백신 바이러스가 증식하는 과정 중에는 상대적으로 표적 세포가 충분히 제거되어 있지 않기 때문에 야외 바이러스 감염을 감소시키지 못해 MD 임상 증상의 발현은 증가하게 되고, 지속적인 폐사로 이어지게 된다.

유럽을 비롯한 대부분의 양계 선진국에서는 계사에 닭을 일시에 입추한 뒤 일시에 출하하는 'All-in All-out 방식'을 계사 관리의 표준으로 통합·적용하여 야외 바이러스에 대한 감염을 최소화하고 있다. 따라서 위와 같은 계사 관리 방법을 위시하여 병원체 감염 차단을 위한 적절한 철저한 방



**Fig. 9.** The possible protection mechanism(s) induced by MD vaccine. In vaccinated chicken, MDV-infected cells which express viral antigens could be eliminated mainly by  $CD8^+$  T cells. Remaining infected cells and/or transformed cells might be killed by cell populations other than  $CD8^+$  T cells. These cells include NK cells,  $\gamma\delta$  T cell and NKT cells. In addition, apoptosis of  $CD4^+$  T cells (both infected and uninfected), targets for transformation by MDV, induced by MD vaccines may also contribute to the protection mechanism since the chances for transformation can be significantly reduced. NK cell: natural killer cell, NKT cell: natural killer T cell (Morimura et al., 1998).

역 수단이 강구되어야만 MDV에 대한 감염 위험을 최소화할 수 있다. 이와 관련해 이탈리아의 육용종계 농장에서 발생한 MD 발병 사례를 살펴보면 철저한 방역의 중요성을 더욱 명확히 확인할 수 있다(Morrow and Fehler, 2004). 즉, 육용종계를 대규모로 사육하는 농장에서 신계를 입추하기 이전 계군에 MD가 발생하여 경제적인 피해를 입은 병력이 있음에도 불구하고 오염된 계사에 대한 적절한 방역 조치를 취하지 않은 상태에서 재입추를 시도하였다. 당시 MD 발생 가능성이 높을 것으로 예상하고 1일령에 부화장에서 실시하는 CVI988 백신 접종에 추가하여 7일령이 되었을 때 다시 보강 백신을 실시하여 면역 반응의 상승 효과로 MD 발생 억제 기대하였다. 그러나 부화장에서 실시한 어린 일령 병아리의 백신 면역 상태가 야외 바이러스 감염을 충분히 저지할 수 없는 상황에서 오염된 계사의 병원성 바이러스에 노

출되어 이미 감염이 형성된 상태였기 때문에 2차 백신 접종에 의한 면역 증강 효과도 얻어질 수 없었을 뿐만 아니라 MD 발생에 의한 피해도 막을 수가 없었다.

네 번째는 다른 면역 억제성 바이러스와의 혼합 감염에 의한 MD 임상 증상 유발이다. 양계 현장에서 빈발하는 대표적인 면역 억제성 질병의 병원체로는 전염성 F낭염 바이러스(IBDV), 조류 백혈병 바이러스(ALV), 레오바이러스(reovirus), 그리고 닭 전염성 빈혈 바이러스(CIAV) 등을 들 수 있다. 이와 같은 병원체 감염 결과로 유발되는 심각한 면역 억제는 다른 질병에 대한 감수성을 증가시켜 2차 감염의 위험성을 증가시키고, 기존의 효과적인 백신 프로그램에 부정적인 영향을 미쳐 임상 증상 발현에 의한 직접적인 피해보다는 간접적인 피해 유발로 인한 경제적인 손실이 더욱 크다고 할 수 있다. 따라서 이에 대한 지속적인 연구가 진행되고 있으나, 아직까지 이들 병원체에 의한 면역 억제 유도 기전과 그 영향에 대해 명확하게 알려진 부분이 많지 않아 다른 병원체와 혼합 감염시 미치는 영향을 판단하기에는 어려움이 있다. 즉, 타 면역 억제성 병원체가 MD 발생에 미치는 영향을 평가할 때 분명히 MD에 의한 임상 증상 발현을 촉진할 것이라는 것은 충분히 예상할 수 있지만, 병원체 감염에 따른 숙주와의 상호관계가 명확히 밝혀져 있지 않은 지금 그 원인을 정확히 도출하기는 어려운 문제이다.

면역 억제성 질병과의 혼합 감염에 의한 MD 발생 문제는 새로운 MDV 백신 개발을 목적으로 유럽에서 실시된 EU Framework 5 Project로부터 유럽 지역의 MD 발생 사례를 조사한 결과를 통해서 확인된 피해 사례 중 타 면역 억제성 질병과의 혼합 감염이 조사 대상의 대부분의 지역에서 확인되면서 대두되기 시작하였다(Morrow and Fehler, 2004). MD 발생 피해가 심각했던 유럽 8개 지역의 15건의 발병 사례 중 11건에서 CIAV가 혼합 감염되어 있는 것으로 확인된 것이다. 이러한 혼합 감염으로 유발되는 임상 증상은 주로 산란하기 전이나 산란이 시작되는 시기의 산란계에서 주로 나타났으며, MD 특이적인 폐사는 이환율 및 폐사율이 급격히 증가하는 시기까지 일정 수준으로 꾸준히 발생하였다. 감염 계군의 임상 증상은 고전적인 MD의 특징적인 일시적 마비 증상은 드물었으나 체중의 급격한 감소는 빈번히 확인되었다. 또한, 전형적인 MD 임상 증상인 림프종의 발생 빈도도 매우 낮아 MD 발생이라고 보기는 어려웠으나, 미주신경 마비로 인해 발생하는 것으로 보이는 선위의 팽창이 특이적인 MD 임상 증상으로 확인되었다.

이와 같은 MD의 예외적인 임상 증상 발현 양상은 CIAV의 면역 억제 효과에 의해 발생한 것으로 추측되었다. 그러

나 CIAV 감염은 보통 면역계가 성숙한 개체에서는 병원성을 유발하지 않고, 단지 모체 이행 항체가 결여된 어린 일령의 닭에 감염되었을 때 병원성이 발현되는 것으로 알려져 있다. 즉, 면역 기관이 성숙하여 효과적인 면역을 형성할 수 있는 3주령 이상의 개체에 대해서는 감염은 이루어지지만, 불현성으로 경과하기 때문이다(Hu, 1992; Hu et al., 1993; Jeurissen et al., 1992; McConnell et al., 1993a,b; Otaki et al., 1992; Yuasa et al., 1980). 이러한 특성에 비추어 볼 때 문제가 발생한 산란기의 개체는 이미 면역이 성숙하여 CIAV에 대한 충분한 방어력을 갖추고 있었기 때문에 CIAV의 병원성 발현에 의한 면역 억제로 MD가 발생한 것으로 보기는 어렵다. 그러나 이미 알려진 CIAV의 감염 및 병원성 발현 기전에 기초한 면역 억제 효과(Jeurissen et al., 1992; Adair, 2000)를 통해 살펴보면 간접적인 영향을 미쳐 MD 발생에 유리한 환경 조건이 마련되었을 것으로 생각할 수 있다. MDV는 백신을 실시하지 않은 개체뿐만 아니라 백신을 실시한 개체에 감염하여도 이에 대한 숙주의 주된 대응 면역인 세포 매개성 면역의 감시로부터 회피하기 위해 잠복 감염이 나타난다. 잠복 감염은 숙주의 면역 능력이 저하되거나 주변 환경의 자극에 의해 재활성화 되어 MD의 전형적인 임상 증상을 유발하게 된다. 따라서 CIAV의 혼합 감염에 의한 MD 발생은 잠복 감염을 통해 MDV와 숙주의 면역 체계 사이에 유지되던 균형이 CIAV 감염에 의해 교란되면서 재활성화가 촉진되어 병원성이 발현하는 원인으로 작용하게 된 것으로 판단할 수 있다.

이와 관련된 대표적인 사례로는 독일에서 CIAV와 혼합 감염된 개체에서 유발된 MD 발병 사례를 들 수 있다(Morrow and Fehler, 2004). 독일의 산란계 농장에서 16~20주령에 림프종 발생으로 인한 피해가 보고되었고, 질병의 원인은 조직학적인 진단을 통해서 MD로 판명되었다. 임상 증상이 발생한 계군에서 원인체인 MDV가 분리되었으나, 분리된 바이러스에는 CIAV가 혼합 감염되어 있는 것으로 판명되었다. MDV의 병원성과 관련된 추가적인 연구를 진행하기 위해 실험 감염을 실시하여 CIAV에 오염되지 않은 MDV를 재분리하여(Fig. 10), 기존 백신에 의해 형성된 숙주의 면역력을 극복하는 능력을 평가하는 병원성 확인 시험을 진행하였다. 또한, CIAV 감염이 MD 발생에 미치는 영향을 확인하기 위한 시험도 병행되었다. 그 결과, 기존 백신은 야외 분리주에 대해 충분한 방어 능력을 보였으며, MD 임상 증상의 발현은 CIAV의 실험 감염으로부터 항체가 형성된 실험군에서만 나타나는 것으로 최종 확인되었다. 이러한 사례 연구를 통해 CIAV 혼합 감염이 MD 임상 증상 유발에 원인으로 작용할

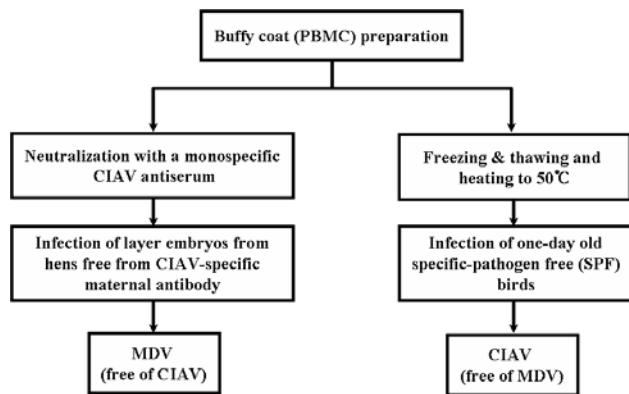


Fig. 10. Separation of MDV and CIAV from a mixed field infection.

수 있음을 명확하게 알 수 있다.

다섯 번째는 사육 과정에서 가금류가 받게 되는 스트레스를 들 수 있다. 양계 산업의 생산성 증대는 제한된 공간에 많은 수의 개체를 질병 발생 없이 효과적으로 키워내는 능력과 깊은 연관성을 가지고 있기 때문에 야외 현장에서 사육되고 있는 가금류가 받게 되는 스트레스는 피할 수 없는 숙명인 것으로 보인다. 그러나 당연하게 치부되는 이러한 문제점이 MD 발생에 의한 폐사율을 증가시켜 심각한 경제적 손실을 유발할 수 있는 원인으로 작용할 수 있다는 사실은 유념해야 한다. MDV는 알파-헤르페스바이러스( $\alpha$ -herpesvirus)로 분류되며, 양계 현장에서 문제시 되는 어느 바이러스성 질병의 원인체보다 MDV 유전체가 보유하고 있는 유전정보는 매우 많고, 이들의 기능이 서로 복잡하게 얽혀져 있어 병원성 발현과 연관된 기전 및 바이러스의 분자생물학적인 특성 구명 연구가 매우 어려운 바이러스라고 할 수 있다. 이는 일반적으로 Herpesvirus로 분류되는 바이러스가 공유하고 있는 특징이라고 할 수 있다. 현재까지 알려진 많은 Herpesvirus 감염증에서 공통적으로 볼 수 있는 중요한 특성은 감수성 숙주에 감염하면 잠복기로 접어들어 숙주의 면역 능력으로부터 회피해 있다가 외부 스트레스에 의해 숙주의 면역 능력이 저하되면 잠복기에서 재활성화 되어 임상 증상을 유발하게 된다는 점이다(Calnek, 2001; Baigent and Davison, 2004).  $\alpha$ -herpesvirus로 분류되는 MDV도 외부적인 자극에 의한 감염 개체의 스트레스 상태는 MD 발생의 원인으로 작용할 수 있는 충분한 가능성을 지니고 있다. 그리고 스트레스가 닭에서 심각한 면역 반응을 유도할 수 있다는 가능성이 과학적인 연구 결과를 통해 보고되어 있다(EI-Lethey et al., 2003). 감염 개체가 받는 스트레스가 MD 발생의 직접적인 원인이 될 수 있는 충분한 가능성을 지니고 있기 때문에

MD에 의한 피해를 억제하고 생산성을 증대시키기 위해서는 가금류의 사육 과정 동안 발생할 수 있는 외부적인 자극 요인을 파악하여, 이를 제거함으로써 스트레스 요인을 차단하는 것이 필수적이라고 할 수 있다. 사료 혹은 음수의 제한, 환기, 온도, 그리고 마이코톡신의 노출 등과 같은 요인들이 사육과정에서 스트레스를 유발하는 대표적인 요인으로 손꼽을 수 있다. 이외에 영향을 미칠 수 있는 추가적인 요인들을 확인·관리하여 사육 동물의 복지를 증진시키는 것이 양계 현장에서 나타나는 MD 발생을 억제하는 가장 실천적인 방법이 될 수 있을 것이다.

이에 대한 실례로는 크로아티아의 한 농장에서 신설 계사에 입수가 연기되면서 점등 관리 등이 어려운 낡은 계사에서 장기간 사육하는 과정에서 발생한 MD 발병 사례를 들 수 있다(Morrow and Fehler, 2004). MD 백신을 정상적으로 실시한 뒤 특이적인 임상 증상 없이 낡은 계사에 입추된 산란계가 일반적인 점등 관리 체계에서는 시산이 23주령 시기에 이루어지는 것에 비해 이 사례의 경우에는 26주령까지 산란이 없었으며, 이후 MD 발생으로 형성된 림프종에 의해 폐사율이 증가하였다. 점등 관리 프로그램에 대한 실험적인 검증을 통해서 일광 시간의 감소가 문제계군에 스트레스 요인으로 작용하여 시산을 늦추며, MD 발생에 의한 림프종 형성을 증가시킨 원인으로 작용한 것으로 확인되었다. 이는 동일 부화장에서 생산된 동일 일령의 개체들이 분양된 다른 지역의 계군에서는 MD 발생으로 인한 문제가 확인되지 않았기 때문에 부적절한 백신 접종으로 인해 발생한 문제가 아님이 밝혀져 더욱 확실해졌다. 결국 부적절한 점등 관리로 인한 스트레스가 MD 발생의 원인이 작용한 것으로 판단할 수 있다. 비록 가금류의 질병 발생에 미치는 스트레스의 영향에 대해서는 명확하게 밝혀진 것은 없지만, 위와 같은 사례를 통해 살펴볼 때 스트레스도 MD 발생의 원인으로 작용할 수 있는 가능성을 가진 요인으로 판단하기에 무리는 없어 보인다.

이와 같은 판단은 아래의 추가적인 MD 발병 사례를 통해서 더욱 확고해질 수 있을 것이다(Morrow and Fehler, 2004). 체코공화국의 한 농장에서 사육되고 있는 산란계는 부화장에서 CVI988과 HVT 2가 백신 접종 후에 계획에 따라 서로 다른 4개의 계사로 입추될 예정이었다. 그러나 4개의 계사 중 마지막 계사는 시기에 맞게 입추 준비가 완전히 이루어지지 못하였다. 따라서 2개의 계사에는 정상적인 입추가 이루어졌지만, 세 번째 계사는 마지막 계사가 준비되는 4주 동안 추가적인 사료 공급 및 급수 장치가 없는 상태에서 계획된 입추수수보다 2배가 많게 입추되어 사육 개체에 대한 사료 및 음수 공급에 제한이 불가피하게 되었다. 이러한 환

경 속에서 사육되는 개체들은 다른 계사에서 정상적으로 사육되는 개체에 비해 많은 스트레스 요인이 작용할 것으로 예상되었고, 이는 세 번째 계사에서 사육되는 개체의 1주째의 평균 체중이 정상적으로 사육되고 있는 계사의 평균체중에 비해 월등히 낮은 것으로 확인되었다. 즉, 평균적으로는 120 g 정도의 체중 증가를 예상하였지만, 80 g 정도로 기대 이하의 체중 증가를 보였던 것이다. 이렇게 4주가 지나고 세 번째 계사에서 사육되고 있던 개체를 계획에 따라 2개의 계사에 나누어 입추한 후에는 목표 체중에 근접한 결과를 보여주어 기존 스트레스에 의한 영향으로부터 벗어난 것으로 판단되었다. 이후 18주령에 산란 농장으로 이동하게 되었으며, 첫 번째 산란 농장의 경우는 처음부터 정상적인 입추가 이루어진 계사의 개체들이 이동하여 질병 발생 없이 정상적으로 사육되었다. 그러나 세 번째 계사에서 처음 4주 동안 비정상적으로 사육되며 심한 스트레스의 영향을 받은 개체가 이동된 산란 농장에서는 MD가 발생하여 23주령 때부터 매주 1% 정도의 폐사가 지속적으로 발생하였다. 다른 한편, 세 번째와 네 번째 계사에 남아있던 개체들이 이동한 또 다른 산란 농장에서 사육된 경우에는 MD가 발생하지 않았다. 이러한 사례에서 MD 발생에 영향을 미친 요소는 매우 다양하기 때문에 어떠한 특정 요인에 의한 결과로 발생한 것이라고 단정하기는 어려움이 많지만, 스트레스의 원인으로 초점을 맞추고 본다면 이러한 결과는 면역계가 발달하는 초기 4주령 동안의 사육 과정에 스트레스가 악영향을 끼쳐 초래된 사례로 생각할 수 있으며, 이는 사양 관리에 있어서 스트레스가 갖는 중요성을 다시금 확인시켜 주고 있다.

여섯 번째는 백신의 적용 혹은 MDV에 대한 숙주의 유전적인 저항성에 의해 바이러스의 진화 과정에서 나타나는 선택압이 MDV 변이의 원인으로 작용할 수 있다. Witter (1997)에 의해 새로운 MDV 변이주를 확인하기 위해서는 기본적으로 MD의 발생 원인에 대한 연구가 선행되어야 한다는 필요성이 제기되었다. MD 발생이 기존의 효과적인 백신 접종 체계에 의해 형성된 면역능을 극복하여 발생한 것일 경우는 병원성의 증가 여부에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이지만, 단순히 앞서 서술한 다른 MD 발생 요인에 기인한 것이라면 병원성 증가 여부와 연관지어 설명할 필요성이 없다는 것이다. 변이체 출현은 전술한 바와 같이 양계 현장에서 여러 전략을 바탕으로 적용되고 있는 백신에 의한 선택압의 결과라고 할 수 있다. 현재 MDV의 감염에 따른 피해를 예방하기 위한 가장 효율적인 방법인 백신을 변이체 출현에 대한 문제로 사용을 제한할 수는 없다. 그렇지만 백신을 경제

적인 이득을 목적으로 규정량 이하로 과다 희석하거나 부적절한 방법으로 취급하여 기존 이하의 면역능을 유도하여 궁극적으로 야외 바이러스의 증식이 제한되지 않는 상황의 진화압(revolution pressure)을 조장하여 변이 유도에 호조건을 제공해서는 안 될 것이다.

백신 이외에 숙주 고유의 유전적인 저항성이 이를 극복하기 위한 병원성이 증가된 MDV 변이주의 출현에 영향을 미치는 요인으로 작용할 수 있다. 이러한 경향은 단일 유전자에 의해 유전적인 저항성이 결정된다면 병원성이 증가된 변이주를 유도할 수 있는 가능성은 더욱 크다고 할 수 있다. MDV에 대한 숙주의 유전적인 저항성을 결정하는 데는 많은 유전자가 관여하고 있는 것으로 알려지고 있지만 그에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않고 있다. 만약 각각의 다른 유전자가 서로 연관되지 않은 다른 기전에 의해 작용하게 된다면 바이러스에 대한 숙주 자체적인 선택압을 제공할 수 있는 요인으로 작용할 수 있을 것이다. 이러한 잠재적인 우려를 안고는 있으나, 현재까지 MDV에 대한 유전적인 저항성과 관련되어 밝혀진 지식들을 바탕으로 유전적으로 저항성이 있는 품종을 선택한 것은 양계 산업에 크게 공헌한 것이라고 할 수 있다 (McKay, 1998).

사육 밀도가 높아져 바이러스의 수평 전파 및 빠른 복제가 용이하기 때문에 지금까지 열거한 MD 발생에 영향을 미칠 수 있는 잠재적인 요인들이 갖는 의미는 더욱 크다고 할 수 있다. 상술한 원인 이외에도 발병과 관련된 추가적인 수많은 요인들이 직·간접적으로 MD 발생에 관여하고 있을 것이다. 이러한 요인들 대부분이 MD 발생 상황과 복잡하게 상호 연관되어 있기 때문에 특정한 요인에 의해 발생이 유도되었다고 판단하기는 어렵다. 그러나 현재까지 백신 접종 전략에 의해 MD 발생은 효과적으로 제어되어 왔고, 발병 사례에 대한 연구를 통해서도 이미 확인되었듯이 발병의 주된 원인은 바이러스의 병원성 증가에 의한 것이 아닌 양계 현장의 부적절한 관행이 가장 큰 요인이라고 할 수 있을 것이다.

아시아와 아프리카 지역의 일부 개발도상국에서 MD 발생이 빈번하게 보고되고 있으며, 이에 대한 관리·감독이 이루어지지 않아 질병 발생 상황이 통제되지 않는 작금의 현실은 국가 간 교류가 확대되는 세계화 시대에 국제적인 위협 요인이 아닐 수 없다. 발생의 주된 원인은 양계 산업 종사자에게 백신을 관리하는 적절한 방법과 선진 방역 체계에 대한 교육이 이루어지지 못하고 있는데서 비롯되고 있다. 방역에 대한 교육의 중요성은 1990년대 미국에서 MD가 발생하여 막대한 피해를 유발한 사례의 원인이 농장들이 연속된 사육 과정에서 수행해야만 하는 방역 및 소독 등의 조치를



취하지 않았기 때문에 밝혀진 것으로 보아 짐작할 수 있다. 또, 다른 요인으로는 대부분의 개발도상국이 위치하고 있는 지역의 기후 조건이 매우 온난하여 백신 관리를 효과적으로 할 수 없다는 제한 사항이 MD 발생에 의한 대량 손실을 유발시키는 원인으로 작용하고 있다. 또한, MD의 수평 전파를 통해 막대한 피해를 유발할 수 있는 사육 형태인 다일령 계군의 사육이 아직도 이루어지고 있기 때문이다.

대부분의 선진국에서도 많은 MD 발생 사례가 보고되고 있지만, 개발도상국에서 발생하는 것처럼 원인이 명확하게 밝혀지지 않은 사례가 많다. 그 이유는 기본적으로 선진국의 양계 산업의 경우가 좀 더 복잡한 요인들이 관여하고 있는 환경에서 관리되고 있어 MD 발생 상황에 연관된 요인들이 많으며, 이러한 요인들이 복잡하게 연관되어 있기 때문에 특정 원인에 의해서만 발생하였다고 보기 어렵기 때문이다. 바이러스의 병원성 발현 과정에서 보이는 특성 및 질병의 원인 파악의 어려움 등으로 바이러스에 대한 효과적인 대응 방안 마련이 어려운 양계 현장에서 MD 발생은 이미 고질적인 문제로 인식되어 있다. 그러나 백신 자체가 가지고 있는 한계성 때문에 명확한 해결책도 없이 양계 산업에 미치는 가시적인 경제적인 피해가 적다는 이유로 산업의 관심에서 벗어나 있었다. 그렇지만 Witter (1997)에 의해 미국에서 백신 적용 후 30년 동안 분리된 병원체를 대상으로 수행한 병원성 연구에서 현재의 백신 전략을 위협할 수 있는 vv+ MDV 병원형의 출현은 병원체에 대한 국제적인 관심을 불러일으켰다. 이후로 병원성의 증가에 따른 효과적인 대응 방안 마련이라는 공동 목표를 가지고 수많은 연구들이 진행되어 왔다. 새로운 백신 개발 연구는 주로 유전자 재조합 기술을 바탕으로 수행되고 있다. 즉, 다른 병원체를 벡터로 이용하고 MDV 감염시 숙주에서 면역 반응을 유발할 수 있는 면역 유도 단백을 암호화하고 있는 유전자를 벡터에 삽입함으로써 서로 다른 병원체에 대해 동시에 방어력을 제공할 수 있는 방안이 보고되었다. 대표적인 연구 성과로는 계두(fowl pox) 바이러스를 벡터로 하여 MDV의 당단백 B(glycoprotein B)를 암호화하고 있는 유전자를 삽입하여 vMDV에 방어력을 제공함으로써 MD 발병을 억제할 수 있다는 것이 확인되었다 (Nazerian et al., 1992). 그렇지만 모체 이행 항체가 존재하는 개체에서는 항체로 인해 중화되어 면역을 유발하지 못하는 문제점을 지니고 있었다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 MDV 자체를 벡터로 이용하는 연구가 진행되었다. 다른 병원체 바이러스의 유전체를 벡터로 이용하는 것보다 MDV 자체를 벡터로 활용했을 경우에 더 많은 이점이 존재하고 있었기 때문이다 (Tsukamoto et al., 1999). 따라서 이를 대상으

로 많은 연구들이 진행되어 실질적인 성과를 바탕으로 이미 세계 각지에서 이중의 병원체에도 면역능을 제공할 수 있는 백신들이 상용화되어 활용되고 있다 (Witter, 2001). 벡터로서 MDV가 갖는 중요한 이점은 숙주에 지속 감염을 하기 때문에 다른 병원체의 면역 유발 단백을 암호화하고 있는 유전자를 삽입했을 경우에 MDV 이외에도 목적으로 하는 다른 병원체에 대한 면역능이 숙주의 일생동안 지속적으로 제공된다는 점이다. 또한, MDV는 유전체가 지니고 있는 정보가 매우 다양하기 때문에 바이러스 감염·증식에 영향을 미치지 않는 유전자를 다수 포함하고 있어 외래 유전자를 삽입할 수 있는 MDV 유전체 내 유전자 부위가 많다고 할 수 있다. 최근에는 BAC(bacterial artificial chromosome) 시스템을 이용하여 순화주(Pertherbridge et al., 2003) 및 병원성 MDV(Schumacher et al., 2000; Petherbridge et al., 2004)의 전체 유전체를 복제하는 시도가 수행되었다. 이와 같은 시도의 효과성은 CVI988 백신을 대상으로 수행한 BAC clone 바이러스의 실험적 감염 시험에서 기존의 CVI988 백신과 동일한 방어력을 제공하는 것으로 확인되면서 매우 의미 있는 연구 결과로 입증되었다. 반면에 CVI988 BAC clone의 DNA를 이용하여 백신을 실시한 경우에는 감염성이 있는 바이러스가 형성되기까지는 많은 시간이 소요되어 면역능을 획득하는데 다소 시간이 필요했을 뿐만 아니라 예상했던 방어력에도 미치지 못해 향후 연구 과제로 남아 있다 (Petherbridge et al., 2003).

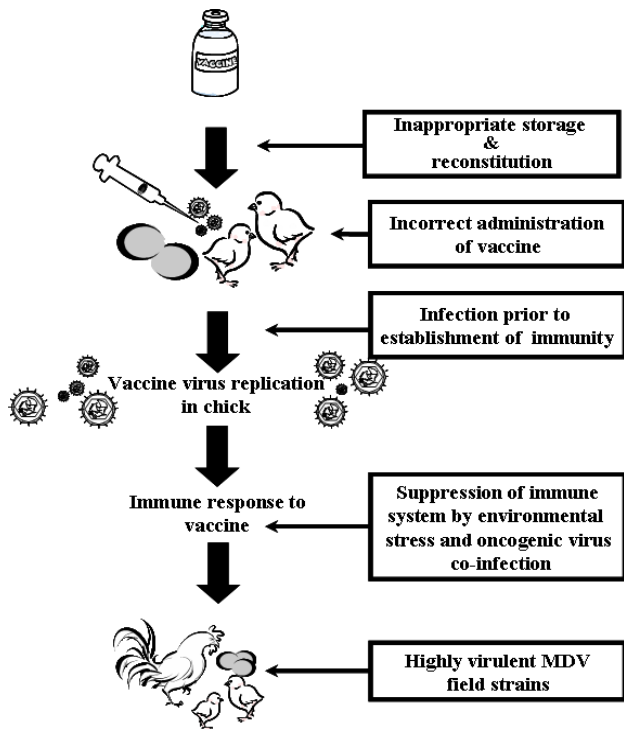
최근에 개발된 BAC 시스템을 이용하면 병원성 MDV의 유전체에 존재하는 특정 유전자에 대한 변이를 용이하게 유도할 수 있어 MDV 유전자의 기능을 밝히기 위한 연구뿐만 아니라, 순화주와 같은 바이러스의 특성을 띄게 할 수도 있어 새로운 백신으로서의 개발 가능성도 무한하다고 할 수 있다. 그러나 미래의 백신이 지녀야 할 기본 요건으로, (1) 효과적인 방어력 획득이 무엇보다 중요한 요인이 될 수 있으며, 이외에도 기본적으로 (2) 숙주에서 병원성이 나타나지 않아야 하고, (3) 숙주에서 백신 바이러스의 복제가 왕성하게 이루어져야 하며, 그리고 (4) 분자생물학적인 특성이 자세히 분석되어 있어 변이의 위험성 차단 등과 같은 요인들이 충족되어야만 새로운 백신으로서 사용될 수 있을 것이다. 이러한 기준으로 볼 때 가장 가능성이 높은 차세대 MD 백신의 대안으로는 유전자 재조합 기술을 바탕으로 개발되는 DNA 백신이 가장 유력하다고 할 수 있다 (Baigent et al., 2006a,b; Jarsinski et al., 2006; Spatz et al., 2007a,b).

그러나 상기 대안들은 당장 양계 현장에 적용하기는 현실적으로 불가능하기 때문에 현재 상황에서 MD 발생으로 인

한 피해를 예방할 수 있는 가장 효과적인 해결책은 양계 산물을 생산하는 모든 단계에 최고의 관리 체계를 도입하는 것이다. 최고의 관리 체계는 효과적인 백신의 보관, 희석 및 접종, 그리고 다양한 백신에 대한 표준관리규정 준수, MD 백신에 부가적으로 사용되는 다른 백신 혹은 항생제의 호환성 확인, 백신 접종시 정확한 백신 접종 여부를 확인하기 위한 염색제 사용, 차단 방역 및 소독 절차 준수 등과 같은 앞서 나열한 MD 발생의 원인으로 작용할 수 있는 요인들을 차단할 수 있는 방법들을 누락됨 없이 꼼꼼히 실천하는 것이다 (Fig. 11).

### 닭 이외의 조류에서 MD 발생 문제

비록 MDV가 닭에서 1차적인 문제를 유발하는 것으로 알려져 있지만, 다른 조류에서 때때로 발병하는 사실이 보고되



**Fig. 11.** Causes of MD vaccine breaks. The black arrows summarise the induction of immunity against MD, in chickens in which vaccination is successful. Vaccine breaks can be caused at various stages (grey arrows) from vaccine reconstitution, to establishment of vaccinal immunity. There are multiple causative factors (shown in the black boxes) (modified from Baigent et al., 2006).

고 있다. Pennycott 등 (2003)에 의해 메추리에서의 MD 발생이 자세하게 보고되었으며, 그 결과를 보면 닭의 간, 비장, 선위, 그리고 소장에서의 림프종 형성과 매우 비슷한 임상 증상을 유발하는 것을 알 수 있다. 그러나 닭에서와는 다르게 메추리에서는 MD 감염에 의한 면역 억제로 인해 칸디다증(candidiasis)과 메가박테리아감염증(megabacteriosis)이 동시에 발생하는 것으로 확인되었다. 칠면조에서 발생하는 MD는 산업적 측면에서 중요한 경제적 손실의 원인으로 작용하지 않기 때문에 프랑스의 Label Rouge System과 같이 일반적으로 사용되는 유전형이 아닌 특정 유전형의 칠면조를 대상으로 할 경우를 제외하고는 백신을 실시하지 않고 있다. 또한, 산발적이지만 MD 발생이 평균 다른 조류에서 보고되고 있다 (Morrow and Fehler, 2004).

### MD 백신 오염 문제

현재까지 MD 백신 사용에 있어서 백신 오염에 대한 문제는 지속적으로 제기되어 왔으며, 실질적으로 산란저하증후군(EDS-76), 세망내피증바이러스(REV) (Bagust et al., 1979), ALV 및 CIAV 등의 병원체가 오염될 가능성이 높을 것으로 예상되거나, 또는 오염된 것으로 판명되었다. 이와 관련하여 REV나 CIAV가 오염되어 공급된 백신을 사용함으로써 야외에서 발생한 심각한 질병 발생 사례들이 이미 알려져 있다 (Takagi et al., 1996). 발생 사례를 살펴볼 때, 특히 MD 백신이 다른 병원체에 의해 오염되었을 경우, 다른 백신의 오염보다 더 큰 경제적인 파급 효과를 보이는 이유는 백신 접종 시기가 면역 체계가 성숙하지 않은 18일령 부화란에 *In ovo*로 접종하거나 1일령 병아리에 경부피하로 접종하기 때문에 오염된 바이러스가 숙주의 일생동안 병원체에 감수성이 가장 높은 시기에 감염될 수 있기 때문이다. 또한, 세균 오염에 의한 피해도 발생하고 있는데, 특히 *Enterococcus faecalis*와 같은 세균에 오염된 백신 접종에 의해 발생하는 아밀로이드 관절증(amyloid arthropathy)이 레그혼 갈색계(brown leghorn chicken)에서 보고되어 있다 (Landman et al., 1998). 따라서 안전하고 효과적인 백신을 통해 MD 발생 제어라는 시대적 필요성에 발맞추기 위해서는 생산된 백신에 대한 지속적인 품질 관리로부터 이와 같은 위해 요소 제거 과정이 반드시 필요하다.

### 결론

MD 발생을 제어하기 위해 백신이 사용된 이래 비록 지속

적인 병원성 증가로 인한 문제가 대두되어 왔지만, 야외 상황은 효과적인 백신 전략에 의해 통제·조절되고 있는 것으로 보인다. 그러나 MD 백신 자체가 지니고 있는 한계성으로 백신 사용은 바이러스 변이를 유도하는 주된 요인으로 작용하여 바이러스를 병원성이 증가되는 방향으로 진화하게 만들고 있기 때문에, 안정된 것처럼 보이는 야외 상황이 지속적으로 유지될 것이라 판단해서는 안될 것이다. 백신 사용 이후 새로운 백신 적용이 이루어질 때마다 제어되는 것처럼 보이는 MD 발병 상황이 약 10년을 주기로 새로운 변이주 출현에 의해 기존 백신 전략에 한계성이 들어난 것에 비추어 볼 때, 앞으로 나타날 것으로 예상되는 병원성 증가 문제에 대한 효과적인 전략 마련을 위해 노력해야 한다. 바이러스의 분자생물학적인 성장 및 병원성을 바탕으로 유전자 재조합 기술을 이용하여 새로운 백신으로 적용 가능한 대안들을 찾기 위한 노력들이 지속적으로 연구 기관을 중심으로 이루어지고 있다. 이에 대한 성과로 BAC 시스템을 이용한 DNA 백신이 가장 가능성이 높은 대안으로 받아들여지고 있으며, 과학적인 연구 성과들이 이를 뒷받침하고 있다. 그러나 아직도 해결해야 하는 문제점이 많이 안고 있기 때문에 양계 현장에 적용되어 그 효과를 발휘하기까지는 추가적인 연구들이 더욱 진행되어야 할 것이다. 이러한 시점에서 단순히 효과적인 백신의 출현을 통해 앞으로 발생할 문제가 모두 해결될 수 있으리라는 생각으로 질병 발생 상황에 대한 소극적인 대처는 더욱 큰 문제를 발생시킬 수 있는 원인이 될 수 있다. 전술한 질병 발생 원인을 바탕으로 현재 수행할 수 있는 MD 발생 억제 방안에 대한 고찰을 통해서 대처 방안을 마련하고 적극적인 실천을 통해 병원체 통제를 위해 노력해야만 비로소 새로운 백신 전략이 그 효과를 발휘할 수 있을 것이다.

이러한 공통된 이해를 바탕으로 MD 발생을 제어하기 위해서는 병원체의 감염 그리고 병원성 발현 기전과 이와 직접적으로 연관되어 있는 바이러스의 분자생물학적인 특성 등에 대한 이해가 선행되어야 한다. 병원체에 대한 이해를 바탕으로 현재의 문제점을 인지하지 못하고 체감하지 못한다면 어떠한 좋은 전략을 가지고 병원체에 접근하더라도 그 결과는 실패할 것이 자명하기 때문이다. 병원체에 대한 연구를 바탕으로 축적된 데이터와 지식에 대한 이해가 선행된다면 현재의 질병 발생 상황을 명확하게 평가할 수 있고, 이를 토대로 병원체 통제라는 공통된 목표가 수립된다면 질병 발생의 원인에 대한 효과적인 대처는 물론 여기에 새로운 통제전략을 적용하게 되면 그 효과를 배가시킬 수 있을 것이다.

## 인용문헌

- Abbassi H, Coudert F, Chérel Y, Dambrine G, Brugère-Picoux J, Naciri M 1999 Renal Cryptosporidiosis (*Cryptosporidium baileyi*) in specific-pathogen-free chickens experimentally coinfecting with Marek's disease virus. *Avian Dis* 43:738-744.
- Adair BM 2000 Immunopathogenesis of chicken anemia virus infection. *Dev Comp Immunol* 24:247-255.
- Baaten BJ, Butter C, Davison TF 2004 Study of host-pathogen interactions to identify sustainable vaccine strategies to Marek's disease. *Vet Immunol Immunopathol* 100:165-177.
- Bagust TJ, Grimes TM, Dennett DP 1979 Infection studies on a reticuloendotheliosis virus contaminant of a commercial Marek's disease vaccine. *Aust Vet J* 55:153-157.
- Baigent SJ, Davison TF 2004. Marek's disease virus: biology and life cycle. Pages 62-77 In: Marek's disease, an evolving problem. Davison F and Nair V, (Ed.) Elsevier Academic Press, New York.
- Baigent SJ, Petherbridge LJ, Smith LP, Zhao Y, Chesters PM, Nair VK. 2006a Herpesvirus of turkey reconstituted from bacterial artificial chromosome clones induces protection against Marek's disease. *J Gen Virol* 87:769-776.
- Baigent SJ, Smith LP, Nair VK, Currie RJW 2006b Vaccinal control of Marek's disease: current challenges, and future strategies to maximize protection. *Vet Immunol Immunopathol* 112:78-86.
- Barnes HJ 1996 Page 12 In: Avian histopathology. Riddell C. (Ed) 2nd edn. American Association of Avian Pathologists, Pennsylvania.
- Calnek BW 2001 Pathogenesis of Marek's disease virus infection. Pages 25-55 In: Marek's disease. Hirai K, (Ed.) Springer, Berlin, Germany.
- Calnek BW, Adldinger HK, Kahn DE 1970 Feather follicle epithelium: A source of enveloped and infectious cell-free herpesvirus from Marek's disease. *Avian Dis* 14:219-233.
- de Boer GF, Pol JM, Oei HL 1987 Biological characteristics of Marek's disease vaccine CVI-988 clone C1. *Vet Q* 1:16S-28S.
- Dudnikova E, Norkina S, Vlasov A, Slobodchuk A, Lee LF, Witter RL 2007 Evaluation of Marek's disease field isolates by the "best fit" pathotyping assay. *Avian Pathol* 36:135-

- 143.
- El-Lethey H, Huber-Eicher B, Jungi TW 2003 Exploration of stress-induced immunosuppression in chickens reveals both stress-resistant and stress-susceptible antigen responses. *Vet Immunol Immunopathol* 95:91-101.
- Hu LB 1992 Role of humoral immunity and T cell subpopulations in the pathogenesis of chicken infectious anemia. M.Sc. Thesis, Cornell Univ., Ithaca, NY.
- Hu LB, Lucio B, Schat KA 1993 Abrogation of age-related resistance to chicken infectious anemia by embryonal bursectomy. *Avian Dis* 37:157-169.
- Jarosinski KW, Tischer BK, Trapp S, Osterrieder N 2006 Marek's disease virus: lytic replication, oncogenesis, and control. *Expert Rev Vaccines* 5:761-772.
- Jeurissen SHM, Janse ME, Van Roozelaar DJ, Koch G, De Boer GF 1992 Susceptibility of thymocytes for infection by chicken anemia virus is related to pre and post-hatching developments. *Dev Immunol* 2:123-129.
- Kreager KS 1998 Chicken industry strategies for control of tumor virus infections. *Poult Sci* 1998 77:1213-1216.
- Landman WJ, vd Bogaard AE, Doomenbal P, Tooten PC, Elbers AR, Gruys E 1998 The role of various agents in chicken amyloid arthropathy. *Amyloid* 5:266-278.
- Marek J 1907 Multiple Nervenentzündung (polyneuritis) bei Hühnern. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 15:417-421.
- McConnell CDG, Adair BM, McNulty MS 1993a Effects of chicken anemia virus on macrophage function in chickens. *Avian Dis* 37:358-365.
- McConnell CDG, Adair BM, McNulty MS 1993b Effects of chicken anemia virus on cell-mediated immune function in chickens exposed to the virus by natural route. *Avian Dis* 37:366-374.
- McKay JC 1998 A poultry breeder's approach to avian neoplasia. *Avian Pathol* 27:S74-S77.
- Morimura T, Ohashi K, Sugimoto C, Onuma M 1998 Pathogenesis of Marek's disease (MD) and possible mechanisms of immunity induced by MD vaccine. *J Vet Med Sci* 60:1-8.
- Morrow C and Fehler F 2004 Marek's disease: A worldwide problem Pages 49-61 In: Marek's disease, an evolving problem. Davison F and Nair V, (Ed.) Elsevier Academic Press, New York.
- Nair V 2005 Evolution of Marek's disease: a paradigm for incessant race between the pathogen and the host. *Vet J* 170:175-183.
- Nazerian K, Lee LF, Yanagida N, Ogawa R 1992 Protection against Marek's disease by a fowlpox virus recombinant expressing the glycoprotein B of Marek's disease virus. *J Virol* 66:1409-1413.
- Otaki Y, Saito K, Tajima M, Nomura Y 1992 Persistence of maternal antibody to chicken anaemia agent and its effects on the susceptibility of young chickens. *Avian Pathol* 21:147-151.
- Pennycott TW, Duncan G, Venugopal K 2003 Marek's disease, candidiasis and megabacteriosis in a flock of chickens (*Gallus gallus domesticus*) and Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Vet Rec* 153:293-297.
- Petherbridge L, Brown AC, Baigent SJ, Howes K, Sacco MA, Osterrieder N, Nair VK 2004 Oncogenicity of virulent Marek's disease virus cloned as bacterial artificial chromosomes. *J Virol* 78:13376-13380.
- Petherbridge L, Howes K, Baigent SJ, Sacco MA, Evans S, Osterrieder N, Nair V 2003 Replication-competent bacterial artificial chromosomes of Marek's disease virus: novel tools for generation of molecularly defined herpesvirus vaccines. *J Virol* 77:8712-8718.
- Powell PC, Rennie M 1978 Marek's disease tumour-specific antigen induced by the herpesvirus of turkeys in vaccinated chickens. *Vet Rec* 103:232-233.
- Rispens BH, van Vloten H, Mastenbroek N, Maas HJ, Schat KA 1972 Control of Marek's disease in the Netherlands. I. Isolation of an avirulent Marek's disease virus (strain CVI 988) and its use in laboratory vaccination trials. *Avian Dis* 16:108-125.
- Schumacher D, Tischer BK, Fuchs W, Osterrieder N 2000 Reconstitution of Marek's disease virus serotype 1 (MDV-1) from DNA cloned as a bacterial artificial chromosome and characterization of a glycoprotein B-negative MDV-1 mutant. *J Virol* 74:11088-11098.
- Schumacher D, Tischer BK, Teifke JP, Wink K, Osterrieder N 2002 Generation of a permanent cell line that supports efficient growth of Marek's disease virus (MDV) by constitutive expression of MDV glycoprotein E. *J Gen Virol* 83:1987-1992.
- Spatz SJ, Petherbridge L, Zhao Y, Nair V. 2007a Comparvative

- full-length sequence analysis of oncogenic and vaccine (Ris-pens) strains of Marek's disease virus. *J Gen Virol* 88:1080-1096.
- Spatz SJ, Zhao Y, Petherbridge L, Smith LP, Baigent SJ, Nair V. 2007b Comparative sequence of a highly oncogenic but horizontal spread-defective clone of Marek's disease virus. *Virus Genes* 35:753-766.
- Takagi M, Ishikawa K, Nagai H, Sasaki T, Gotoh K, Koyama H 1996 Detection of contamination of vaccines with the reticuloendotheliosis virus by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Virus Res* 40:113-121.
- Tsukamoto K, Kojima C, Komori Y, Tanimura N, Mase M, Yamaguchi S 1999 Protection of chickens against very virulent infectious bursal disease virus (IBDV) and Marek's disease virus (MDV) with a recombinant MDV expressing IBDV VP2. *Virology* 257:352-362.
- Witter RL 1997 Increased virulence of Marek's disease virus field isolates. *Avian Dis* 41:149-163.
- Witter RL 1998 The changing landscape of Marek's disease. *Avian Pathol* 27:S46-S53.
- Witter RL 2001 Protective efficacy of Marek's disease vaccines. Pages 57-90 In: Marek's disease. Hirai K, (Ed.) Springer, Berlin, Germany.
- Witter RL 2005a Marek's disease: the continuing struggle between pathogen and host. *Vet J* 170:149-150.
- Witter RL, Calnek BW, Buscaglia C, Gimeno IM, Schat KA 2005b Classification of Marek's disease viruses according to pathotype: philosophy and methodology. *Avian Pathol* 34: 75-90.
- Witter RL, Schat KA 2003 Marek's disease Pages 407-465 In: Disease of Poultry. Saif YM, (Ed.) 11th edn, Iowa State Press, Iowa.
- Witter RL, Sharma JM, Lee LF, Opitz HM, Henry CW 1984 Field trials to test the efficacy of polyvalent Marek's disease vaccines in broilers. *Avian Dis* 28:44-60.
- Yuasa N, Noguchi T, Furuta K, Yoshida I 1980 Maternal antibody and its effects on the susceptibility to chicken anemia agent. *Avian Dis* 24:197-201.